Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Berlin

Vergleichende Versuche über die Kreislaufwirkung der Adenylsäure und des »Eutonon«

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
an der
FRIEDRICH-WILHELM-UNIVERSITÄT
zu Berlin

Von
SIEGFRIED GILDE
aus Stettin

Tag der Promotion: 16. Feb. 1932

Druck von Broschek & Co., Hamburg 36

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Dr. O. Krayer

Korreferent: Prof. Steudel

Seit den Untersuchungen von Haberlandt, Demoor und Zwaardemaker über ein im Kalt- und Warmblüterherzen gebildetes spezifisches Herzhormon ist mehrfach der Versuch gemacht worden, die Spezifität dieses Hormons in Frage zu stellen, teils dadurch, daß es mit überall im Organismus vorhandenen bekannten Stoffen identifiziert wurde, teils dadurch, daß seine Bildungsstätte aus dem Herzen in andere Organe verlegt wurde. So stellten Rigler und Singer[1] in Nachprüfung der Haberlandtschen Angaben fest, daß nicht nur aus dem Sinus und der Ventrikelbasis, sondern auch aus der Herzspitze des Froschherzens der Herzerregungsstoff gewonnen werden konnte. Ferner ließen sich mit wäßrigen und alkoholischen Extrakten aus Lunge, Leber, Milz und Hoden die gleichen Wirkungen auf das Froschherz wie mit dem Herzhormon hervorrufen. In dem nach Demoor hergestellten Extrakt aus dem Sinusgewebe von Säugetierherzen fanden Rigler und Tiemann[2] einen Körper, der, wie Histamin, den Uterus virgineller Meerschweinchen zur Kontraktion bringt, bei der Katze eine Blutdrucksenkung und beim Meerschweinchen einen anaphylaktischen Schock hervorruft und endlich auch die Paulysche Reaktion (gelblich-rote Färbung mit Diazobenzolsulfosäure in sodaalkalischer Lösung) gibt. Diese Befunde in Verbindung mit weiteren Untersuchungen über die „substances actives"[3], in welchen die Angaben Demoors und seiner Mitarbeiter nicht bestätigt werden konnten, führten Rigler und Tiemann zu der Auffassung, daß das Haberlandtsche und Demoorsche Hormon mit Histamin oder einer histaminähnlichen Substanz identisch seien. Feldberg und Schilf[4] bringen das Haberlandtsche Hormon mit dem von Grant und Jones „H-Substanz des Frosches" genannten Stoff in Zusammenhang (der auch der Histidinfraktion angehört), weil das Vorkommen von Histamin im Froschgewebe noch sehr zweifelhaft ist.

Von andern Voraussetzungen ausgehend, suchte Zuelzer[5,6,7] in der Leber nach einer herzwirksamen Substanz. Schon früher war

---

[1] Klin. Wochenschrift 6, S. 2357, 1927.
[2] Ebenda 7, S. 553, 1928.
[3] Rigler, Tiemann, Pflügers Arch. 222, 450, 1929.
[4] Feldberg-Schilf, Histamin, Berlin 1930.
[5] Zuelzer, Med. Klin. 1928, S. 571.
[6] Fisher, E. A. Müller u. Zuelzer, ebenda S. 576.
[7] Salomon-Zuelzer, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 66, 291, 1929.

von Asher[1,2] gefunden worden, daß bei längerer Durchströmung der Leber mit Ringerlösung die Durchströmungsflüssigkeit auf das Froschherz kontraktions- und frequenzsteigernd wirkte. Während er zuerst einen spezifisch in der Leber gebildeten Herzerregungsstoff annahm, konnte er später die Herzwirkung durch den Nachweis kleinster Mengen gallensaurer Salze in der Spülflüssigkeit hinreichend erklären. Mit stark verdünnten Natriumcholatlösungen rief er die gleiche Herzwirkung hervor. Zuelzer und seine Mitarbeiter führte als einziger, neben den Untersuchungen am Froschherzen und am Langendorff-Herzen des Warmblüters, auch solche am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat aus, an welchem er den arteriellen Blutdruck, das Herzvolumen und die Coronardurchblutung registrierte. Er fand am Froschherzen eine Zunahme der Amplitude und sehr häufig eine Pulsbeschleunigung, am Warmblüterherzen eine Erhöhung des Tonus und eine Zunahme der Coronardurchblutung. Blutgasanalysen des Herzstoffwechsels[3] nach van Slyke ergaben, daß O-Verbrauch und CO_2-Abgabe nach Zuführung des Extraktes nicht verändert wurden. Zuelzer schloß aus diesen Befunden, daß der Wirkungsmechanismus des Leberextraktes „Eutonon" in der Erhöhung der O-Reserve durch Coronarerweiterung und in der Herzvolumenverkleinerung liege.

Als das Haberlandtsche Herzhormon unter dem Namen „Homocardiol" zur klinischen Anwendung kam, konnten mehrere Untersucher von therapeutischen Erfolgen, insbesondere in zahlreichen Fällen von Angina pectoris, berichten (Fahrenkamp[4], Fahrenkamp und Schneider[4]). Gleichzeitig wurde die Wirksamkeit von Skelettmuskelextrakt („Carnigen") untersucht und eine analoge Wirksamkeit mit gleichem Indikationsgebiet gefunden[5]. Von klinischer Seite wurde daraufhin die Spezifität des Haberlandtschen Hormons in Frage gestellt.

Diese Erfahrungen führten dazu, nach dem vielleicht allen bisher untersuchten Organauszügen gemeinsamen kreislaufwirksamen Prinzip zu suchen und es so weit anzureichern und zu isolieren, daß es mit geeigneten biologischen Methoden geprüft werden konnte.

Drury und Szent-Györgyi[6] sahen bei intravenöser Darreichung eines Extraktes aus 100 g Ochsenherzmuskel am Hunde eine vorübergehende Sinusbradykardie; am Meerschweinchen erwies sich der Extrakt von 0,5 g Muskel bereits so wirksam, daß ein

---

[1] Asher, Bioch. Z. 149, 468.
[2] Asher, ebenda 178, 351.
[3] Americ. J. of Physiol. 90, 570, 1929.
[4] Med. Klinik, 1929, S. 338.
[5] Ebenda 1930, S. 48.
[6] Journ. of Phys. 68, 213, 1930.

9 bis 12 Sekunden andauernder Herzblock entstand (Ekg). Von Extrakten mit dieser biologischen Wirksamkeit ausgehend, gelang es ihnen, eine kristallinische Substanz zu isolieren, in welcher Adenin, eine Pentose und Phosphorsäure nachgewiesen werden konnten. Auf Grund dieser Befunde vermuteten Drury und Szent-Györgyi, daß die Substanz mit Adenylsäure identisch oder wenigstens eng verwandt sei.

Adenylsäure war von Embden und Zimmermann[1] aus der quergestreiften Muskulatur, von Embden und Deuticke[2] aus der Niere, von Hoffmann[3] aus dem Blut und von Pohle[4] aus Herzmuskel und Zentralnervensystem isoliert worden. Drury und Szent-Györgyi konnten die Identifizierung ihrer Substanz mit der Embdenschen Adenylsäure auf chemischem Wege durchführen. Mischungen beider Substanzen gaben gleichen Schmelzpunkt (194° bis 200° C), die Brucinsalze der beiden kristallisierten gleich und schmolzen bei 198°. Die Elementaranalyse ergab für beide Substanzen fast die gleichen Werte. Es gelang ihnen, aus 100 g Herzmuskel etwa 50 mg Adenylsäure zu isolieren.

Schmidt[5] hatte auf Grund der von Embden und seinen Mitarbeitern[6] gemachten Entdeckung, daß Adenylsäure unter bestimmten Bedingungen durch Zusatz zu Muskelbrei rasch desaminiert wird, vergleichende Untersuchungen an Harnsäurederivaten angestellt und hatte gefunden, daß Muskeladenylsäure und Adenosin sehr leicht desaminiert wurden, während Hefe-Adenylsäure, Adenin, Guanin, Guanosin und Guanylsäure nicht oder nur sehr langsam desaminiert werden konnten. Drury und Szent-Györgyi hatten am Meerschweinchen ebenfalls eine Reihe von Harnsäurederivaten untersucht und unter ihnen nur das Adenosin, das durch Hydrolyse aus der Hefe-Nukleinsäure entsteht und auch in der Adenylsäure vorgebildet ist, wie die Adenylsäure wirksam gefunden. Sie setzten die Wirksamkeit beider Substanzen und den Grad der Leichtigkeit ihrer Desaminierung in Beziehung zueinander und glaubten schließen zu können, daß Adenosin und Muskeladenylsäure ihre Wirkung nur ihrer leichten und raschen Desaminierung im Körper zu verdanken haben. Da bei diesem Prozeß Ammoniak frei wird, erörtern sie den Zusammenhang zwischen der biologischen Wirkung und der entstehenden Alkalianreicherung.

Sie führten im weiteren Verlauf ihrer Untersuchungen ihre Versuche an Warmblüter vorwiegend mit Adenosin aus, da dieses

---

[1] Embden u. Zimmermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 167, 137, 1928.
[2] Embden u. Deuticke, ebenda 190, 62, 1930.
[3] Hoffmann, Journ. of Biologic. Chemistry, 63, 675, 1925.
[4] Pohle, Verh. d. Deutsch. Physiol. Gesellsch. 1927, Frankfurt a. M.
[5] Schmidt, Ztschr. f. physiol. Chemie, 179, 243, 1928.
[6] Embden, Riebeling u. Selter, ebenda, S. 149, 1928.

leichter herzustellen war. Hierbei ergab sich, daß die Wirkung des Adenosins etwa eineinhalbmal stärker war, als die der Adenylsäure. Im einzelnen wurde folgendes beobachtet:

Vor und nach vollständiger Atropinisierung tritt beim Hund und bei der Katze eine deutliche Pulsverlangsamung — nach 20 mg Adenosin fast auf die Hälfte — ein, die im Ekg eine Sinusbradykardie ergibt. Am Meerschweinchen wird langdauernder Herzblock hervorgerufen. Daß auch beim Hund und bei der Katze eine Überleitungsstörung vorhanden war, zeigten die Verlängerung des P-R-Intervalls im Ekg und die Möglichkeit, auch bei diesen Tieren einen Herzblock herbeizuführen, wenn die Vorhofsfrequenz durch kurze rhythmische Reize konstant gehalten wurde. Vorhofflimmern und -flattern, durch Faradisierung hervorgerufen, werden durch Adenosin aufgehoben. Die Coronardurchblutung nimmt außerordentlich stark zu; 10 mg Adenosin steigern am Hund bei konstantem Blutdruck die Durchblutungsmenge von 48 ccm pro Minute auf 300 ccm pro Minute. Nach 10 Minuten beträgt diese noch 160 ccm pro Minute. Der arterielle Blutdruck wird immer erniedrigt (beim Hund nach 40 mg um etwa 50 mm Hg). Diese Erniedrigung wird durch die Bradykardie und eine allgemeine Gefäßerweiterung herbeigeführt, da eine direkte Injektion in die Aorta ebenfalls einen Druckabfall von 25 mm Hg ohne gleichzeitige Pulsverlangsamung hervorruft. Der Pulmonalisdruck steigt; dies findet seine Erklärung durch die Zunahme der Coronardurchblutung.

Diese Ergebnisse wurden erweitert durch eine kurze Mitteilung von Rigler und Schaumann[1], in welcher berichtet wird, daß es gelang, im Lacarnol, einem von der I. G. Farbenindustrie hergestellten Muskelextrakt, sowohl auf pharmakologischem Wege die Gegenwart von Adeninpentosid nachzuweisen, als auch Adenosin in kristallisierter Form daraus herzustellen. Am Langendorff-Herzen des Kaninchens konnte eine Coronargefäßerweiterung noch bei einer Verdünnung von 1:2000000 deutlich wahrgenommen werden. Von klinischer Seite[2] endlich wurden vor kurzem Erfahrungen mit Adenylsäure unter Kontrolle des Ekg bei Mitral- und Aortenvitien, sowie bei verschiedenen tachykardischen Krankheitsbildern mitgeteilt. Die Dosis betrug durchschnittlich 50 mg. „In allen zur Untersuchung gelangten Fällen kam es zu einer wenn auch kurz dauernden, so doch deutlichen Verlangsamung der Herztätigkeit, die mit einer Regularisierung und Verstärkung der Herzaktion einherging."

---

[1] Klin. Wochenschr. 9, S. 1728, 1930.

[2] Rothmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 155, 129, 1930.

Der Zweck dieser Arbeit ist, unter gleichen Versuchsbedingungen die Wirkungsweise der Adenylsäure und des Eutonon am gesamten Kreislauf zu untersuchen. Erst kürzlich hat erneut H. Gremels[1] darauf hingewiesen, daß die am Langendorff-Herzen beobachteten Wirkungen nicht zur sicheren Beurteilung der Herzleistung herangezogen werden können, da die Arbeitsleistung eines normalen Herzens um fast das Hundertfache diejenige des Langendorff-Herzens übertrifft, und daß aus diesem Grunde die Vergrößerung der Herzamplitude nicht als Maßstab für eine Besserung der Herzleistung gelten darf. Fast alle bisherigen Untersuchungen beider Substanzen sind auch am Langendorff-Herzen gemacht und ihre Ergebnisse weitestgehend bei der Beurteilung der Herzwirkung in Betracht gezogen worden.

In den folgenden Versuchen wurde die Kreislaufwirkung am ganzen Tier durch Registrierung von arteriellem und venösem Druck bei offenem Thorax und künstlicher Atmung, die Wirkung auf das isolierte Herz mit Hilfe des Starlingschen Herz–Lungen-Präparats, ebenfalls unter Registrierung beider Drucke, untersucht. In Ergänzung zu den Versuchen am Kaltblüterherzen wurde die Durchströmungsmethode am isolierten Froschherzen angewandt. Es gelangten reine, von der Firma E. Merck, Darmstadt, hergestellte Adenylsäure zur Untersuchung und ein von der Promonta A.-G., Hamburg, hergestelltes, weitgehend gereinigtes Eutononpräparat.

I. Versuche am Kaltblüterherzen

a) Adenylsäure

1. Straub-Herz

Am Straub-Herzen wurden Vorhofs- und Kammerkontraktionen registriert. Allen Versuchen ist eine hochgradige Bradykardie gemeinsam. Es wurde eine Abnahme der Pulsfrequenz am ungeschädigten Herzen von über 50% beobachtet nach erstmaligem Zusatz von Adenylsäure 1:20000 bis 1:10000. Die Wiederholung dieser starken Herzverlangsamung gelang nur selten und meistens nur dann, wenn vorher für eine genügend lange Zeit mit Normaltyrode durchgespült worden war; etwa 40 Minuten waren notwendig,

[1] H. Gremels, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 153, 36, 1930.

um annähernd die Ausgangsfrequenz wieder zu erreichen. Ein Vergleich mit dem durch Ca-Entzug geschädigten Herzen ergab, daß bei diesem oft eine wenn auch ziemlich flüchtige, so doch viel stärkere Bradykardie nach Adenylsäure einsetzte. Während die Herzverlangsamung nach Adenylsäure am ungeschädigten Herzen eine völlig regelmäßige Bradykardie darstellt, die durch eine gleich große Verlängerung jeder einzelnen Herzaktion hervorgerufen wird, zeigt die Wirkung der gleichen Konzentration auf ein durch Ca-Entzug der Nährflüssigkeit geschädigtes Herz ein anderes Bild. Die Herzaktion ist völlig arhythmisch. Die Arythmie wird hervorgerufen durch erst länger, dann kürzer andauernde diastolische Herzstillstände. Eine feste Beziehung zwischen Höhe der Konzentration und Auftreten der Herzstillstände konnte nicht gefunden werden. Fast regelmäßig sind diese bei einer Konzentration von 1:10000 mehrmals zu reproduzieren. In fast allen Versuchen konnte eine geringe Abnahme der Ventrikelhubhöhe beobachtet werden. In einem Fall war der Einfluß auf die Reizleitung besonders deutlich. Es war eine Herabsetzung der Herzleistung, kenntlich durch deutliche Abnahme der Ventrikelhubhöhe und Abnahme der Frequenz, mit mehrfachen Gaben von Adenylsäure 1:10000 und 1:5000 während einer längeren Periode erreicht worden. Eine Schädigung durch Ca-Entzug fand nicht statt. Nach einer Unterbrechung von 30 Minuten, während welcher Zeit das Herz unter Normaltyrode seine Frequenz wieder bis auf 80% des Ausgangswertes gesteigert hatte, wurde der Versuch mit Adenylsäure 1:5000 fortgesetzt. Nach zwei Minuten traten erst ganz vereinzelte, dann häufiger werdende Vorhofsextrasystolen auf. Nach Ablauf von acht Minuten waren die Vorhofsextrasystolen so häufig geworden, daß die Vorhofsfrequenz doppelt so groß wurde als die Kammerfrequenz. Durch Ausspülen mit Normaltyrode konnte diese Veränderung nicht mehr rückgängig gemacht werden. Nach etwa 18 Minuten traten gehäufte, unmittelbar aufeinander folgende Extrasystolen auf.

2. Durchströmungspräparat

Die Methode des durchströmten Froschherzens gestattet es, die Wirkung einer Substanz aus dem Verhalten des Minutenschlagvolumens zu beurteilen. Es wurde die von E. Bülbring[1] beschriebene Anordnung benutzt.

In den im Frühsommer mit Adenylsäure angestellten Versuchen konnte eine stärkere Zunahme des Minutenschlagvolumens festgestellt werden, als in den Septemberversuchen. An den mit Ca-armer Tyrode geschädigten Herzen ergab sich eine Zunahme

[1] E. Bülbring, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 152, 257, 1930.

des Minutenvolumens im Frühsommer bis zu 60% (Fig. 1, 2), im Herbst meist unter 25% (Fig. 3). Es wurden Konzentrationen von 1:30000 bis 1:5000 untersucht. Eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Höhe der Dosierung war nicht nachweisbar. Bemerkenswert ist wiederum die Bradykardie, die sehr rasch eintritt und in den meisten Versuchen von längerer Dauer ist. Trotz dieser Bradykardie, die immer beobachtet wird, tritt ein wenn auch geringer Anstieg des Minutenschlagvolumens ein. Es ist jedoch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob hier eine positiv inotrope Wirkung der Adenylsäure auf das Froschherz vorliegt.

Am mit Chloralhydrat geschädigten Herzen ruft die Adenylsäure einen vorübergehenden diastolischen Herzstillstand hervor, dem zuweilen ein rascher Anstieg des Minutenvolumens folgt, jedoch nie bis zu der Höhe des Ausgangswertes vor der Schädigung. Die Dauer des Herzstillstandes ist abhängig von der Höhe der Adenylsäurekonzentration. Konzentrationen von 1:30000 rufen einen Stillstand von 20″, solche von 1:20000 von 30 bis 70″ hervor. Konzentrationen von 1:15000 verursachten in einem Falle einen diastolischen Stillstand für die ganze Dauer der Durchströmung; in einem anderen Falle war die auf den Herzstillstand von etwa 70″ folgende hochgradige Bradykardie so anhaltend, daß der sonst oft zu beobachtende sekundäre Anstieg des Minutenvolumens ausblieb. Adrenalin 1:1000000 war noch deutlich wirksam, so daß die Leistungsherabsetzung wohl auf die Adenylsäure bezogen werden darf.

b) Eutonon

1. Die am Froschherzen in der Anordnung nach Straub ausgeführten Versuche ergeben am ungeschädigten Herzen keine Wirkung des Eutonon. Am durch Ca-arme Tyrode geschädigten Herzen tritt neben einer geringen Zunahme der Pulsfrequenz eine deutliche Vergrößerung der Hubhöhe ein, diese jedoch nur bei einer Konzentration von 1:10000. Niedere bzw. höhere Konzentrationen erweisen sich als unwirksam oder setzen die Hubhöhe herab.

2. Auch am Durchströmungspräparat zeigt das Eutonon gegenüber der Adenylsäure ein völlig anderes Verhalten. Konzentrationen von 1:4200 bewirken für länger als 15 Minuten eine Steigerung des Minutenvolumens von über 100%, solche von 1:5200 eine Zunahme von 130% (Fig. 4). Hierbei stellen sich erst nach einer Durchströmungszeit von 20 Minuten Arhythmien und Absinken der Volumenwerte, wahrscheinlich als Zeichen einer beginnenden Vergiftung, ein. Bei einer Konzentration von 1:8500 beträgt die Minutenvolumenzunahme nur noch etwa 30%. In allen Fällen tritt eine meist nur geringe Zunahme der Pulsfrequenz

ein, wie sie auch am Straub-Herzen beobachtet wurde. Da die nur wenig vermehrte Pulsfrequenz die Zunahme des Minutenvolumens allein nicht bewirken kann, darf man wohl eine positiv inotrope Wirkung des Eutonon auf das Froschherz annehmen.

II. Versuche am Warmblüterherzen

Die Blutdruckversuche wurden an Katzen und Kaninchen ausgeführt. Als Narkotikum diente Chloralose 0,06 bis 0,07 g/kg Körpergewicht. Künstliche Atmung bei offenem Thorax und Durchschneidung der N. phrenici schalteten Einflüsse der Atmung auf die Herztätigkeit, intravenöse Gaben von 2 bis 3 mg Atropin. sulf. vor Beginn des Versuches die Vaguswirkung aus. Es wurden registriert: der arterielle Druck mit einem Membranmanometer in der Carotis, der venöse Druck mit Hilfe von Wassermanometern im rechten und linken Herzohr. Zur Verhinderung der Gerinnung in den Kanülen wurde die von P. Trendelenburg[1] angegebene Dauerinfusion mit m/6 Natriumkarbonatlösung angewandt.

a) Adenylsäure

Drury und Szent-Györgyi[2] hatten nach 40 mg Adenosin (= 100 mg Adenylsäure) beim Hund einen Druckabfall von fast 50 mm Hg beobachtet und dieses Ergebnis auf die Bradykardie und die Gefäßdilatation in der Peripherie zurückgeführt.

Schon nach kleinen Adenylsäuredosen (0,5 bis 1 mg pro Tier) treten an der Katze neben einer Blutdrucksenkung von 20 bis 30 mm Hg deutliche Drucksteigerungen in beiden Vorhöfen auf, die ebenso wie die Blutdrucksenkung nach größeren Dosen an Stärke und Dauer zunehmen und nach 5 mg fast immer nachzuweisen sind. Dieser Befund deutet auf eine starke Herabsetzung der Herzleistung hin.

Am Starlingschen Herz–Lungen-Präparat (H.L.P.), wo der Zufluß durch ein verstellbares Vorratsgefäß und der Widerstand in der Peripherie durch einen künstlichen, regulierbaren Widerstand konstant gehalten werden können, wird die reine Herzleistung beobachtet. Die mit dieser Methode angestellten Versuche konnten die am ganzen Tier gemachten Beobachtungen noch besser erläutern. Es wurden registriert: Der arterielle Druck mit einem Hg-Manometer, der Druck im linken und rechten Vorhof mit Hilfe von Wassermanometern. Das Minutenvolumen wurde mit der Stolnicovschen Stromuhr gemessen und die Pulsfrequenz gezählt.

Fig. 5 zeigt die Wirkung kleiner, Fig. 6 diejenige großer Adenylsäuredosen. Bei einer deutlichen Abnahme der Pulsfrequenz

[1] P. Trendelenburg, Pflügers Arch. 203, 413, 1924.
[2] loc. cit.

sinkt der Druck im arteriellen System und steigt im rechten und linken Vorhof erheblich an, um nur ganz allmählich abzusinken. Gleichzeitig nimmt das Minutenvolumen ab, bei kleinen Dosen um 5 bis 10%, bei größeren Dosen um 20%.

Vergleicht man die Befunde am Blutdruck und H.L.P. miteinander, so ergibt sich folgendes: Das Absinken des arteriellen Blutdruckes am ganzen Tier wird durch die periphere Gefäßdilatation und die Bradykardie hinreichend erklärt. Die Steigerung des rechten Vorhofdruckes könnte unter der Voraussetzung, daß der Druck im linken Vorhof keine wesentliche Steigerung erfährt, teils durch die Bradykardie, teils durch Zunahme der Coronardurchblutung, teils durch eine Erhöhung des Widerstandes im Gefäßgebiet der Lunge erklärt werden. Eine vermehrte Coronardurchblutung wurde in Bestätigung der Befunde von Drury und Szent-Györgyi am H.L.P. nachgewiesen. In allen Versuchen jedoch, sowohl am Blutdruck- als auch am Herz-Lungen-Präparat, zeigte sich auch eine erhebliche Steigerung des linken Vorhofsdruckes, die diejenige des rechten bei weitem übertraf. Da am ganzen Tier die periphere Gefäßdilatation im Verein mit der Bradykardie eine Verminderung der Zuflußmenge zum rechten Herzen wahrscheinlich macht, ist eine trotzdem zu beobachtende Stauung vor dem rechten und linken Herzen wohl nur durch eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels erklärbar. Dieser ist nicht mehr imstande, die ihm angebotene, an sich verminderte Blutmenge zu fördern.

Noch deutlicher als am Blutdruckpräparat zeigen die Vorhofsdrucksteigerungen am H.L.P. den Grad der Herzleistung an. In einer von O. Krayer[1] gemachten Mitteilung wird darauf hingewiesen, daß, die konstante Niveauhöhe im Zuflußgefäß vorausgesetzt, der rechte Vorhofsdruck als Indikator der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels dienen kann, weil er ein Maß für die Schöpfarbeit des Herzens ist; daß nur bei konstantem Venendruck das Strömungsgefälle konstant sein kann und damit auch die Blutmenge, die in der Zeiteinheit dem Herzen zuströmt; und daß die Änderung des Venendruckes der Ausdruck der Tatsache ist, daß die Zuflußmenge des Herzens sich derart ändert, daß sie im umgekehrten Verhältnis zur Änderung des Venendruckes steht.

Nach Zufuhr von Adenylsäure ergibt sich ein erheblicher Druckanstieg in beiden Vorhöfen. Da die Niveauhöhe im Zuflußgefäß konstant gehalten wurde, kann diese Änderung des Venendruckes nur in einer Verminderung der Förderleistung des Herzens bestehen. Dieser Verminderung entspricht eine deutliche Abnahme

---

[1] Verh. d. 10. Tagung d. Deutsch. Pharm. Gesellsch., Königsberg i Pr., September 1930.

des Minutenvolumens, welche das Absinken des arteriellen Druckes zur Folge hat. Die regelmäßig zu beobachtende Bradykardie muß in diesem Zusammenhang als weiterer, die Herzleistung verschlechternder Faktor angesehen werden.

b) Eutonon

Es gelangten zwei Präparate von verschiedenem Reinheitsgrad zur Untersuchung (Eutonon A und B). Nach Injektion von 20 bzw. 35 mg Eutonon am Blutdruckpräparat der Katze ergibt sich folgendes: Nach einem kurzdauernden Abfall des arteriellen Druckes um etwa 30 mm Hg, dem ein Druckanstieg in beiden Vorhöfen entspricht, steigt der arterielle Druck vorübergehend um 20 bis 30 mm Hg oberhalb des Ausgangsdruckes an, sinkt nochmals um 10 bis 15 mm Hg und verbleibt längere Zeit auf dieser Höhe. Beide Vorhofsdrucke sinken nur ganz allmählich bis zu der Ausgangshöhe ab. 35 mg Eutonon A zeigen diesen Effekt in entsprechend höherem Maße. Zunehmendes Auftreten von Extrasystolen wird durch Eutonon nicht beseitigt, eher tritt eine Vermehrung ein. Kleinere Dosen haben die gleiche Wirkung, nur ist der sekundäre Druckanstieg geringer. Eutonon B in gleichen Dosen verhält sich ziemlich gleichartig. Diese Versuchsergebnisse waren aber keineswegs konstant. Mehrfach wurden nach Eutonon A und B keine sekundären Drucksteigerungen beobachtet, auch sank der linke Vorhofsdruck mehrmals stark ab, ohne daß der Druck im rechten Vorhof sich änderte.

Am H.L.P. wurde durch Zuwarten während des Versuches eine Insuffizienz des Herzens erreicht und dann Eutonon A in Dosen von 35 mg zugeführt. Jedesmal konnte ein starker Abfall der hohen Venendrucke, eine Zunahme des Minutenvolumens und eine Steigerung des Blutdruckes bei annähernd gleicher Frequenz beobachtet werden. (Fig. 7.)

Während also die Unsicherheit der Eutononwirkung am ganzen Tier eine genauere Analyse nicht zuläßt, ergeben die mehrfach reproduzierbaren Versuche am H.L.P., daß das Eutonon die Förderleistung des Herzens sehr weitgehend und anhaltend zu bessern vermag. Die Ursache für diese Verschiedenheit der Wirkung ist nicht ersichtlich. Die Erklärung wird besonders dadurch erschwert, daß über die Natur des im Eutonon wirksamen Stoffes nichts bekannt ist.

Zusammenfassung

1. Es wurden Adenylsäure, als Hauptbestandteil der herzwirksamen Muskelextrakte, und das „Eutonon" in bezug auf ihre Kreislaufwirkung untersucht.

2. Adenylsäure bewirkt am normalen Straub-Herzen eine rhythmische Bradykardie und Herabsetzung der Hubhöhe; am geschädigten Straub-Herzen eine arhythmische Bradykardie mit diastolischem Herzstillstand von verschieden langer Dauer und ebenfalls eine Herabsetzung der Hubhöhe.

Am normalen Durchströmungspräparat des Kaltblüters bewirkt Adenylsäure eine Zunahme des Minutenvolumens trotz gleichzeitiger Bradykardie; am geschädigten Durchströmungspräparat vorübergehend diastolischen Herzstillstand und hochgradige Bradykardie, welcher sekundär ein Minutenvolumenanstieg folgt.

Am Kreislauf des Warmblüters ruft Adenylsäure neben peripherer Gefäßdilatation eine Herabsetzung der Förderleistung des Herzens zum Teil durch Bradykardie hervor. Der schädigende Einfluß auf die Herzleistung konnte am H.L.P. bestätigt werden.

3. Eutonon vergrößert nur die Hubhöhe des geschädigten Straub-Herzens bei gleichzeitig geringer Frequenzzunahme und ruft am Durchströmungspräparat eine Steigerung des Minutenvolumens bis zu 130% hervor.

Am Warmblüter ist die Wirkung auf den Gesamtkreislauf unsicher. Am insuffizienten Herzen des H.L.P. bewirken 35 mg Eutonon eine weitgehende und anhaltende Besserung der Förderleistung.

Fig. 1

	Min. Vol. ccm	Frequenz/Min.
Normaltyrode	10,6	50
Ca-arme Tyrode	4,6	52
Adenylsäure 1:20000	6,2	36

Fig. 2

	Min. Vol. ccm	Frequenz/Min.
Normaltyrode	8,1	48
Ca-arme Tyrode	3,6	52
Adenylsäure 1:20000	6,0	45

Fig. 3

	Min. Vol. ccm	Frequenz/Min.
Normaltyrode	9,2	54
Ca-arme Tyrode	4,1	52
Adenylsäure 1:20000	5,2	50

Fig. 4

	Min. Vol. ccm	Frequenz/Min.
Normaltyrode	8,9	37
Ca-arme Tyrode	5,2	36
Eutonon 1:5200	11,0	43

Fig. 5

	Min. Vol. ccm	Frequenz/ Min.	Linker Vorhofsdruck	Rechter mm H_2O
Vor Zusatz von Adenylsäure	319	135	45	15
Adenylsäure 2 mg	300	120	50	20
Nach 3 Min.	300	126	48	20
Adenylsäure 3,6 mg	287	117	53	22

Fig. 6

	Min. Vol. ccm	Frequenz/ Min.	Linker Vorhofsdruck	Rechter mm H_2O	Arterieller Druck mm Hg
Vor Zusatz von Adenylsäure	280	180	5	12	75—80
Adenylsäure 10 mg	224	123	40	25	55
Nach 4 Min.	267	141	30	20	70

Fig. 7

	Min. Vol. ccm	Linker Vorhofsdruck	Rechter mm H_2O
Vor Zusatz von Eutonon	291	58	25
Eutonon 35 mg	314	15	15
Nach 30 Min.	245	38	20
Eutonon 35 mg	285	10	12

Lebenslauf

Ich, Siegfried Gilde, wurde am 12. April 1905 als Sohn des Kaufmanns Oskar Gilde in Stettin geboren. Ich besuchte das dortige Schiller-Realgymnasium, das ich Ostern 1923 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Darauf studierte ich an der Münchener und Berliner Universität, bestand das Physikum in Berlin im Oktober 1925 und das Staatsexamen ebenfalls in Berlin im Januar 1929. Von Februar 1929 bis 30. November 1929 war ich als Medizinalpraktikant auf der I. inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Prof. Umber) tätig, vom 1. Dezember 1929 bis 31. Dezember 1930 arbeitete ich im Pharmakologischen Institut der Universität Berlin (Prof. Paul Trendelenburg). Seit 1. Januar 1931 bin ich als Hilfsarzt an der I. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Westend angestellt.